

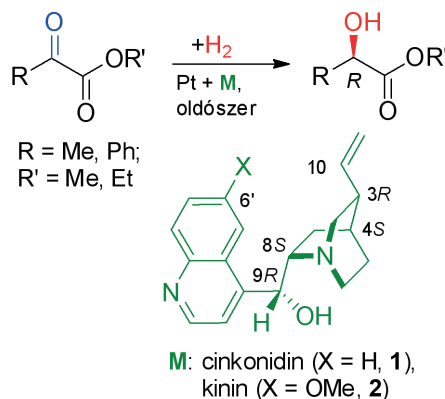
Szöllősi György–Bartók Mihály

■ MTA–SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport, SZTE Szerves Kémiai Tanszék | szollosi@chem.u-szeged.hu | bartok@chem.u-szeged.hu

# Enantioszelektív hidrogénezések módosított fémkatalizátorokon

**A** heterogén katalitikus szerves kémiai reakciók vizsgálata a Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékén már több mint fél évszázados hagyományra tekint vissza [1]. A fémkatalizált felületi reakciók sztereokémiájának vizsgálatai teremtették meg azokat a gyakorlati és elméleti szempontból szükséges előzményeket [2], amelyeket követően a kutatások célkeresztjébe elsősorban az aszimmetrikus heterogén katalitikus átalakítások kerültek. A heterogén katalitikus hidrogénezések tanulmányozása terén szerzett tapasztalatok alapján, valamint néhány rendkívül hatékonynak bizonyuló királis módosított katalizátor leírását követően, a múlt század végére a szerves vegyületek enantioszelektív hidrogénezése mind gazdasági, mind elméleti szempontból kiemelkedő kutatási iránynak ígérkezett. Elég csak a heterogén katalizátorok által biztosított jól ismert előnyöket és a finomvegyyszer ipar megnövekedett optikailag tiszta anyag igényét figyelembe venni. A tanszéken a kilencvenes évekig történt kezdeti próbálkozások borkósavval módosított nikkellel katalizált enantioszelektív hidrogénezések vizsgálatára irányultak [3,4]. Fordulópontot az MTA–SZTE Organikus Katalízis Kutatócsoport létrehozása jelentett (1996), amely fő kutatási irányként az aszimmetrikus szintézisek, kiemelten a heterogén katalitikus hidrogénezések vizsgálatát tűzte ki célul. Az enantioszelektív hidrogénezések területén folytatott kutatások eredményeit a múlt század végétől tekintjük át.

Az előzőekben említett kezdeti enantioszelektív reakciókat követően a figyelem az Orito és munkatársai által leírt cinkona alkaloidokkal módosított platínakatalizátorokra és az ezekkel végrehajtott aktivált ketonok enantioszelektív hidrogénezésére irányult (1. ábra) [5]. Több okból is szerencsés választásnak tűnt ennek a rendszernek a tanulmányozása. Akkoriban már

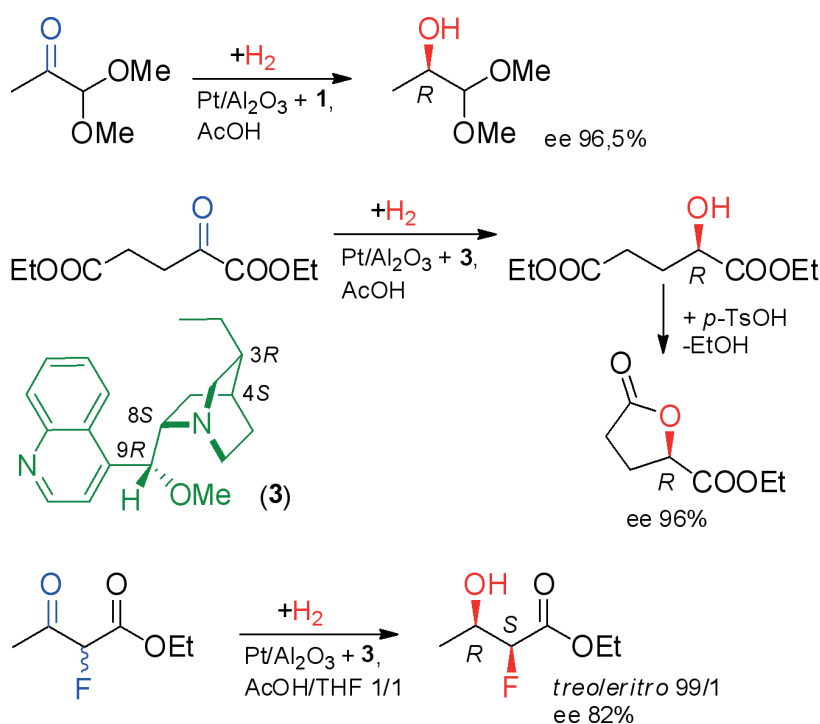


1. ábra. Enantioszelektív hidrogénezés cinkona alkaloidokkal módosított Pt-katalizátoron (M: királis módosító)

ismert volt, hogy kereskedelmi katalizátorokkal és természetes cinkona alkaloidokkal is jó eredmények érhetők el. A katalizátor felületét nem szükséges a reakció előtt

módosítani, mivel a reakcióelegyhez adagolt alkaloidokkal is megfelelő hatás érhető el. A hidrogénezés sebessége a módosító jelenlétében megnő, így a reakció során meglepően rövid idő alatt teljes átalakulás és nagy enantioszelektivitás érhető el. A leggyakrabban használt kiindulási anyagok, vagyis az  $\alpha$ -keto-észterek könnyen hozzáférhetőek és a keletkező termékek között sok gyakorlati jelentőségű királis vegyület is található. Mindezek döntő érveknek bizonyultak a katalitikus rendszer alapos tanulmányozása mellett. A közzölt kutatások arra utaltak, hogy a felületmódosítóként használt cinkona alkaloid a kinolinvázzal rögzül a fémen, a kinuklidin bázis pedig a kiindulási anyagokkal lép kölcsönhatásba. A módosító C<sup>8</sup> és C<sup>9</sup> királis centrumai idéznek elő enantiodifferenciálást, vagyis irányítják a molekula adszorpcióját a katalitikusan aktív felületen.

2. ábra. A reakció alkalmazhatóságának bővítése

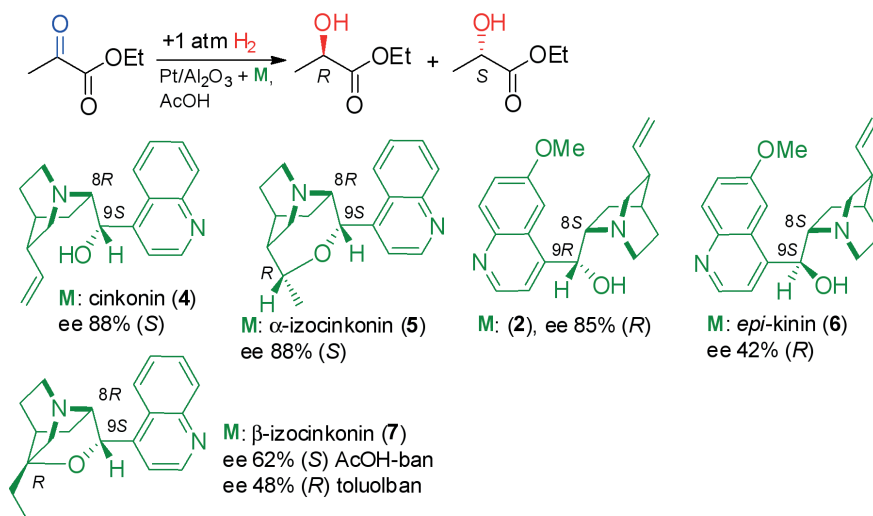




Az első jelentős eredményeket a katalitikus rendszer három fő alkotórészének, azaz a katalizátor, a módosító és az aktívált keton szerkezeti változtatásával érték el. A katalizátor kezelése ultrahanggal jelentős enantiomerfelesleg- (ee) növekedést (ee 97%) eredményezett etil-piruvát hidrogénezésében [6]. A magyarázatot az ultrahang kedvező hatására elsősorban a fémrészecskék méretének és morfológiájának változása, illetve a módosító jelenlétében kezelt felületen hatásosabb királis helyek kialakulása jelentette [7]. Már ekkor sikerült bővíteni a nagy enantioszelektivitással átalakított molekulák típusát az  $\alpha$ -keto-acetátok [8] és 2-oxoglutársav-diészterek enantioszelektív hidrogénezésével [9]. Később ezt a katalitikus rendszert sikerült alkalmazni egy gyorsan racemizálódó  $\alpha$ -fluorketon dinamikus kinetikus rezolválására is [10] (**2. ábra**).

Ugyancsak előrelépést jelentett néhány addig nem használt cinkona alkaloidszármazékkal módosított katalizátorokkal végzett etil-piruvát hidrogénezése. Egyrészt ismert, hogy a cinkona alkaloidok két gyűrűrendszerét összekötő kötések körüli szabad rotációnak köszönhetően ezek a vegyületek rendkívül gazdag konformációs viselkedést mutatnak. Másrészt a nyílt konformációba rögzített gyűrűs éter típusú izocinkona alkaloidok használatával hatásos enantiodifferenciálást sikerült elérni, ami kizárta a zárt konformerek jelenlétének szükségességét az enantioszelektív hidrogénezésekben [11,12]. Néhány *epi*-cinkona alkaloidokkal elért enantioszelektivitás iránya kimutatta, hogy az addigi feltételezésektől eltérően nem a C<sup>9</sup> vagy C<sup>8</sup> királis centrumok konfigurációja, hanem a teljes molekula konformációja határozza meg a királis indukció irányát (**3. ábra**) [13].

A módosító szerkezetének további vizsgálata érdekes jelenségek felismeréséhez vezetett, ami a reakció mechanizmusának részleteit segítette megfejteni.  $\beta$ -Izocincinonin királis módosítóval kapott enantioszelektivitás iránya eltért a két leggyakrabban használt oldószerben, toluolban és ecetsavban [14,15]. A jelenség, amely ketopantolakon hidrogénezésében is megfigyelhető [16], a módosító és a keton között kialakuló eltérő jellegű kötésekkel volt magyarázható, azaz protikus, savas közegben a protonált kinuklidin N és a keton között hidrogénkötés alakul ki, míg toluolban a nukleofil N támadja a karbonilszenet, úgynevezett „nukleofil átmeneti komplex” kialakulását eredményezve. A reakció mechanizmusának tanulmányozására a szokásos



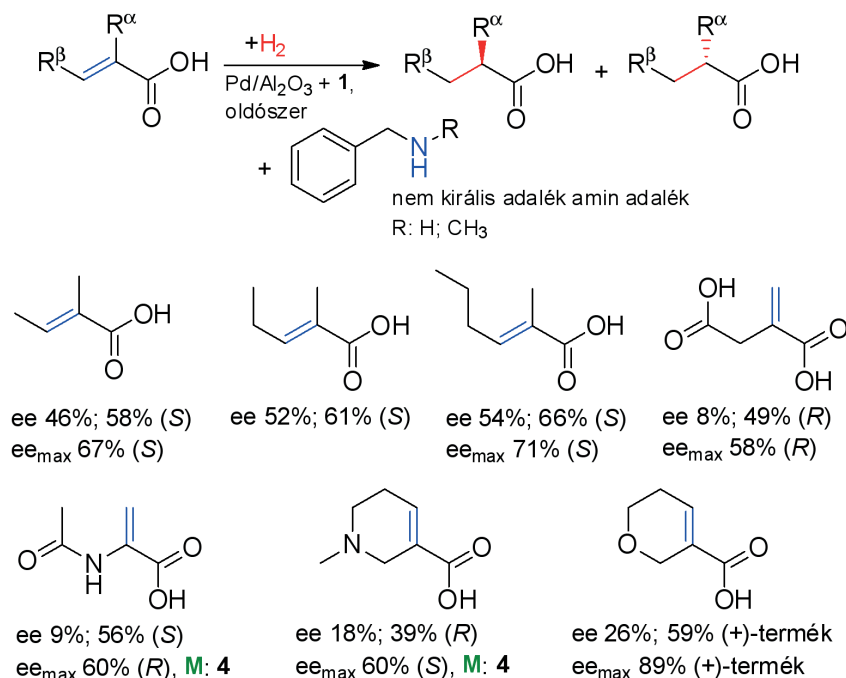
**3. ábra.** Néhány cinkona alkaloid módosítóval elért enantiomerfelesleg (ee)

kinetikai és spektroszkópai módszereken túlmenően olyan jelenségek vizsgálatát végeztük el, amelyek jellemzőek ezekre a heterogén katalitikus rendszerekre, mint például az enantioszelektivitás nem lineáris alakulása módosító elegyek jelenlétében [17], valamint az eltérő szerkezetű kiindulási anyagok kompetitív hidrogénezései [18]. Ez utóbbi, általunk először alkalmazott módszerrel kimutathatóvá vált, hogy a különböző szerkezetű ketonok egymáshoz viszonyított sebessége megváltozik a racém, illetve a királis reakciókban, ami az átmeneti komplexek adszorpciók erősségének rendkívüli jelentőségét bizonyította.

A homogén reakciókhoz képest a heterogén katalitikus rendszerek számos előnye közül kiemelendő a hidrogénezések állóágas reaktorokban történő folyamatos rendszerű kivitelezése. Ezért vizsgáltuk egy kereskedelmi forgalomban elérhető átáramlásos állóágas reaktort tartalmazó rendszerben (H-Cube®) aktivált ketonok enantioszelektív hidrogénezését, kihasználva a rendszer által biztosított előnyöket, mint a paraméterek hatásának gyors kimutatását, a H<sub>2</sub>-gáz szükség szerinti helyben generálását vagy a termékek feldolgozásának egyszerűsödését [19]. Ezen túlmenően a rendszer alkalmasnak bizonyult a reakció mechanizmusának tanulmányozására, mi több, a szakaszos rendszerben észlelt jelenségek gyors vizsgálata mellett a felület dinamikájának tulajdoníthatóan olyan hatások is megjelentek, amelyek csak folyamatos áramlás esetében figyelhetők meg. Az ebben a rendszerben végzett kísérletek segítettek megérteni a királis reakciókban tapasztalható sebességnövekedés eredetét [20], a cinkonaelegyekkel elért nemlineáris hatást [21], illetve

a kompetitív hidrogénezések eredményeit [22], ugyanakkor kimutathatóvá vált olyan enantioszelektivitás-irányváltozás, amely szakaszos rendszerben nem észlelhető, de megerősíti a „nukleofil átmeneti komplex” lehetséges szerepét is a reakcióban [23].

A kilencvenes évek elejétől biztató eredményeket közöltek cinkona alkaloidokkal módosított Pd-katalizátorok használatával is, amelyekkel prokirális olefineket enantioszelektíven hidrogénztek. Ez a katalitikus rendszer telítetlen karbonsavak hidrogénezésére alkalmazható, de az alifás és az aromás vegyületek hidrogénezéséhez szükséges optimális reakciókörülmények között jelentős eltéréseket tapasztaltak. E reakciók tanulmányozásakor kimutattuk, hogy az aromás szubsztituenseket tartalmazó (*E*)-2,3-difenilpropénsav hidrogénezésekor enantioszelektivitás-növekedést kiváltó aminadalékok alifás telítetlen savak reakcióiban is jelentős ee-növekedést eredményeznek [24]. Ez a felismerés rendkívüli jelentőségűnek bizonyult, megnyitva az utat a reakció alkalmazhatóságának széles körű bővítésére, illetve az addig már vizsgált savak hidrogénezéseiben elért enantioszelektivitások jelentős növelésére. Néhány telítetlen karbonsav hidrogénezésében elért eredmény a **4. ábrán** látható [24–29]. A vizsgálatok során bebizonyosodott, hogy a kiindulási anyag szerkezete jelentősen befolyásolja egyrészt a legnagyobb enantioszelektivitás eléréséhez szükséges körülményeket, beleértve a cinkona alkaloid szerkezetét, az oldószer minőségét, a H<sub>2</sub>-nyomást, másrészt az elérhető legjobb enantioszelektivitás értékeit. Alaposabb tanulmányok két alifás savval, (*E*)-2-metil-2-buténsavval és (*E*)-2-metil-2-hexénsavval [25], valamint itakonsavval készültek [26]. E ta-



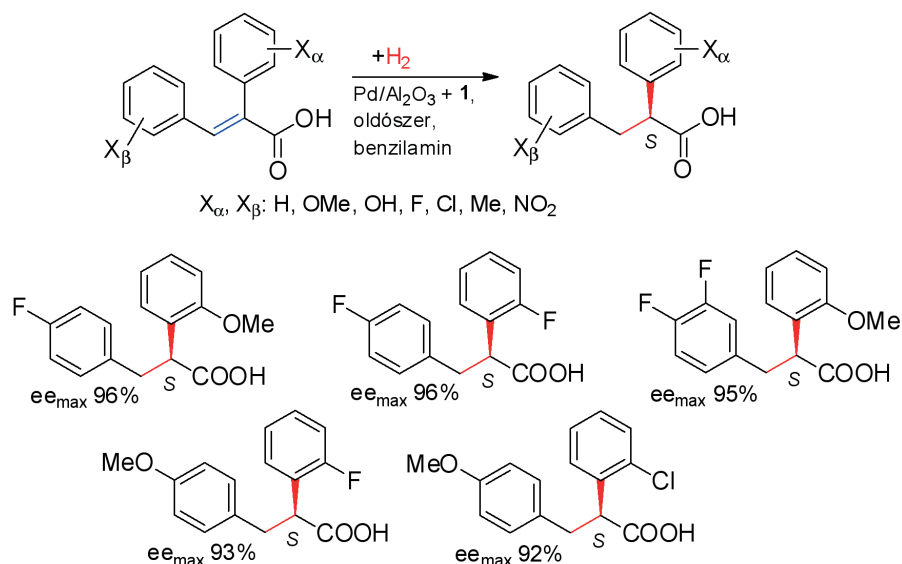
4. ábra. Alifás és cikloalifás telítetlen karbonsavak hidrogénezésében elért enantiomerfelesleg aminationalék nélkül, adalékkal és az elért legnagyobb értékek (ee<sub>max</sub>) [24–29]

nulmányok alapján a felületi átmeneti termék szerkezetére is következtethettünk. Olyan felületi átmeneti termék kialakulását javasoltuk, amelyben a királis módosító és a telítetlen sav mellett az adalék nem királis amin is részt vesz, ami növeli a telítetlen molekula kedvezményezett oldalon történő adszorpcióját.

Cinkona alkaloidokkal módosított Pd-katalizátorokon vizsgáltuk (E)-2,3-difenilpropénsav és szubsztituált származékainak hidrogénezését is. Kutatásaink kezdetekor ugyan ismert volt, hogy a *para*-me-

toxi-szubsztituenseknek enantioszelektivitást növelő hatásuk van, azonban más helyzetű és természetű csoportok hatása ismeretlen volt. Ezért vizsgáltuk a metoxi szubsztituens helyzetének [30], majd más szubsztituensek [31–34] hatását is mono- és diszubsztituált származékok cinkonidinnel módosított Pd-katalizátoron végzett hidrogénezésére (5. ábra). A több mint 60 sav vizsgálata meglepetésre azt mutatta, hogy mind az α-, mind a β-fenilgyűrűn található *orto*-szubsztituenseknek különleges, jelentős enantioszelektivitást növelő, illetve csök-

5. ábra. (E)-2,3-Difenilpropénsavak enantioszelektív hidrogénezése és néhány nagy enantiomerfeleslegben előállított sav [31,32]



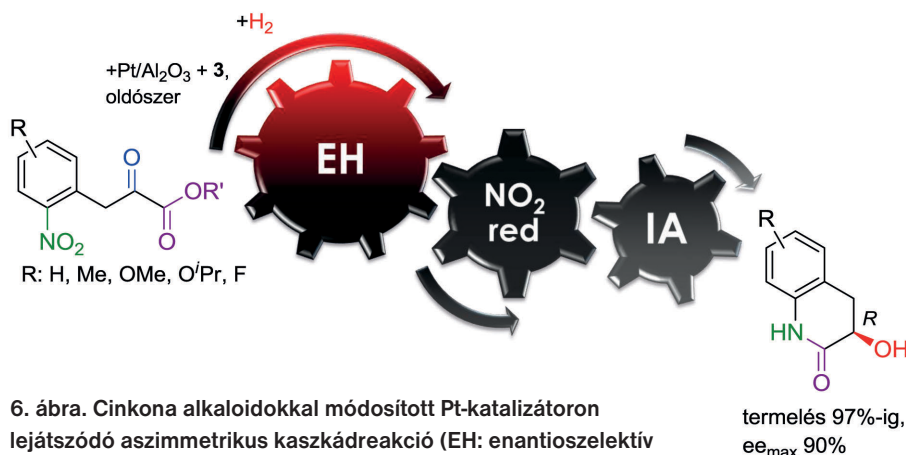
kentő hatása van. Néhány nagy optikai tisztaságban előállítható sav szerkezete, az elért legjobb eredménnyel az 5. ábrán látható. A reakció alkalmazhatóságának bővítése és az enantioszelektivitás növelése mellett a sav adszorpciójának módját a felületi reakcióban részt vevő szubsztituensek átalakulásával mutattuk ki [32]. A cinkona alkaloid szerkezetét változtatva sikerült feltárni a módosító és a sav közötti kölcsönhatásokat, a benzilamin részvételét és az összetevők felületi elrendeződésének lehetőségeit [35,36].

A közelmúltban előállítottunk titán-dioxidral bevont szénnanocső és grafénhordozó használatával új Pd-katalizátorokat, amelyeken enantioszelektíven hidrogénezünk tartalmazó propénsavakat [37,38].

Mivel napjainkban különös hangsúlyt helyeznek fenntartható eljárások fejlesztésére és alkalmazására, kutatásaink kiterjesztettük új aszimmetrikus heterogén katalitikus kaszkádképzések vizsgálatára. A heterogén katalitikus folyamatok eleve gazdaságos, környezetkímélő megközelítést jelentenek, további előnyök származnak azonban két vagy több egymást követő reakció egyidejű és helyű kivitelezéséből, mivel ez esetben elkerülhetők a közbeeső tisztítási és anyagkezelési lépések költségei. A számunkra ismert cinkona alkaloidokkal katalizált enantioszelektív hidrogénezéseket felhasználva sikerült számos 2-nitrofenilpiroszólósav-észter átalakításával optikailag dúsított 3-hidroxi-3,4-dihidrokinolin-2(1H)-on-származékot előállítani (6. ábra) [39,40]. A folyamatban a felületmódosítónak többszörös szerepe van, ugyanis a királis információ átadása mellett növeli a ketocsoport hidrogénezésének és csökkenti a nitrocsoporthidrogénezésének sebességét. E hatások együttese biztosítja az enantioszelektív hidrogénezést, a nitrocsoporthidrogénezés és a gyűrűzárás-kaszkád során keletkező királis kinolonszármazékok nagyarányú képződését a megszokott indolszármazékok helyett.

E rövid áttekintés az eddigi egyik és talán legjelentősebb kutatási terület vizsgálataiban elért fontosabbnak vélt eredmények számbavételezésének tekinthető. E terület mellett csoportunkban ugyancsak kiemelt figyelmet kaptak az enantioszelektív organokatalitikus reakciók is, amelyek kutatását még ezek „aranykorának” hajnalán kezdtük [41,42], és a heterogén katalitikus kivitelezésére irányuló erőfeszítéseink mára újra előtérbe kerültek [43, 44]. Visszatérve az enantioszelektív hidrogénezésekben elért eredményekre, a több





6. ábra. Cinkona alkaloidokkal módosított Pt-katalizátoron lejátszódó aszimmetrikus kaszkádképzés (EH: enantioszelektív hidrogénezés, NO<sub>2</sub> red: nitrocsoporthidredukció, IA: intramolekuláris amidképzés)

mint száz nemzetközi folyóiratban megjelent cikk mellett folyamatosan összegeztük e reakciók területén szerzett tapasztalatokat [45–48], és több PhD-értékezés is készült az elért eredményekből (Balázsik Katalin, Sutyinszki Mária, Szőri Kornél, Hermán Beáta, Cserényi Szabolcs, Makra Zsolt és Kovács Lenke). A kutatásokat az OTKA számos pályázat odaítélésével támogatta (TS 044690, T 048764, K 72065, K 109278), amit ezúton is szeretnénk megköszönni. Az enantioszelektív heterogén katalitikus hidrogénezések kutatása királsan módosított katalizátorokon mára már, úgy tűnik, veszített lendületéből, de újból felélénkülhet, amennyiben egy új, gyakorlatban is alkalmazható katalitikus rendszert sikerül felfedni, hiszen ezek a kutatások még mindig kiemelt helyet foglalnak el a szerves katalitikus reakciók tanulmányozásában.



#### IRODALOM

- [1] M. Bartók, Magyar Kémikusok Lapja (1982) 36, 193; M. Bartók, Magyar Kémikusok Lapja (1985) 40, 458; Á. Molnár, Magyar Kémikusok Lapja (2000) 55, 24.
- [2] M. Bartók, J. Czombos, K. Felföldi, L. Gera, Gy. Göndös, Á. Molnár, F. Notheisz, I. Pálkök, Gy. Wittmann, Á. G. Zsigmond, Stereochemistry of Heterogeneous Metal Catalysis, John Wiley & Sons, Chichester, 1985.
- [3] M. Bartók, Gy. Wittmann, Gy. Göndös, G. V. Smith, J. Org. Chem. (1987) 52, 1139.
- [4] Gy. Wittmann, Gy. Göndös, M. Bartók, Helv. Chim. Acta (1990) 73, 635.
- [5] Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, Nippon Kagaku Kaishi (1979) 1118.
- [6] B. Török, K. Felföldi, G. Szakonyi, K. Balázsik, M. Bartók, Catal. Lett. (1998) 52, 81.
- [7] B. Török, K. Balázsik, M. Török, Gy. Szöllősi, M. Bartók, Ultrasonics Sonochem. (2000) 7, 151.
- [8] B. Török, K. Felföldi, K. Balázsik, M. Bartók, Chem. Commun. (1999) 1725.
- [9] K. Balázsik, K. Szőri, K. Felföldi, B. Török, M. Bartók, Chem. Commun. (2000) 555.
- [10] K. Szőri, Gy. Szöllősi, M. Bartók, Adv. Synth. Catal. (2006) 348, 515.
- [11] M. Bartók, K. Felföldi, B. Török, T. Bartók, Chem. Commun. (1998) 2605.
- [12] M. Bartók, K. Felföldi, Gy. Szöllősi, T. Bartók, Catal. Lett. (1999) 61, 1.

- [13] M. Bartók, K. Felföldi, Gy. Szöllősi, T. Bartók, React. Kinet. Catal. Lett. (1999) 68, 371.
- [14] M. Bartók, M. Sutyinszki, K. Felföldi, Gy. Szöllősi, Chem. Commun. (2002) 1130.
- [15] M. Bartók, M. Sutyinszki, I. Bucsi, K. Felföldi, Gy. Szöllősi, F. Bartha, T. Bartók, J. Catal. (2005) 231, 33.
- [16] M. Bartók, K. Balázsik, I. Bucsi, Gy. Szöllősi, J. Catal. (2006) 239, 74.
- [17] K. Balázsik, Gy. Szöllősi, M. Bartók, Catal. Lett. (2008) 124, 46.
- [18] K. Balázsik, K. Szőri, Gy. Szöllősi, M. Bartók, Chem. Commun. (2011) 47, 1551.
- [19] Gy. Szöllősi, B. Hermán, F. Fülöp, M. Bartók, React. Kinet. Catal. Lett. (2006) 88, 391.
- [20] Gy. Szöllősi, Sz. Cserényi, F. Fülöp, M. Bartók, J. Catal. (2008) 260, 245.
- [21] K. Balázsik, Sz. Cserényi, Gy. Szöllősi, F. Fülöp, M. Bartók, Catal. Lett. (2008) 125, 401.
- [22] Gy. Szöllősi, Zs. Makra, F. Fülöp, M. Bartók, Catal. Lett. (2011) 141, 1616.
- [23] Gy. Szöllősi, Sz. Cserényi, M. Bartók, Catal. Lett. (2010) 134, 264.
- [24] Gy. Szöllősi, T. Hanaoka, S. Niwa, F. Mizukami, M. Bartók, J. Catal. (2005) 231, 480.
- [25] Zs. Makra, Gy. Szöllősi, M. Bartók, Catal. Today (2012) 181, 56.
- [26] Gy. Szöllősi, K. Balázsik, M. Bartók, Appl. Catal. A: Gen. (2007) 319, 193.
- [27] Gy. Szöllősi, E. Szabó, M. Bartók, Adv. Synth. Catal. (2007) 349, 405.
- [28] Gy. Szöllősi, K. Szőri, M. Bartók, J. Catal. (2008) 256, 349.
- [29] K. Szőri, Gy. Szöllősi, M. Bartók, New J. Chem. (2008) 32, 1354.
- [30] Gy. Szöllősi, B. Hermán, K. Felföldi, F. Fülöp, M. Bartók, J. Mol. Catal. A: Chem. (2008) 290, 54.
- [31] Gy. Szöllősi, B. Hermán, K. Felföldi, F. Fülöp, M. Bartók, Adv. Synth. Catal. (2008) 350, 2804.

- [32] Gy. Szöllősi, B. Hermán, E. Szabados, F. Fülöp, M. Bartók, J. Mol. Catal. A: Chem. (2010) 333, 28.
- [33] Gy. Szöllősi, M. Bartók, Arkivoc (2012), (v), 16.
- [34] Gy. Szöllősi, Catal. Lett. (2012), 142, 345.
- [35] Gy. Szöllősi, B. Hermán, F. Fülöp, M. Bartók, J. Catal. (2010) 276, 259.
- [36] Gy. Szöllősi, I. Busygin, B. Hermán, R. Leino, I. Bucsi, D. Yu. Bucsi, F. Fülöp, M. Bartók, ACS Catal. (2011) 1, 1316.
- [37] Gy. Szöllősi, Z. Németh, K. Hernádi, M. Bartók, Catal. Lett. (2009) 132, 370.
- [38] K. Szőri, R. Puskás, Gy. Szöllősi, I. Bertóti, J. Szépvölgyi, M. Bartók, Catal. Lett. (2013) 143, 539.
- [39] Gy. Szöllősi, Zs. Makra, L. Kovács, M. Bartók, Adv. Synth. Catal. (2013) 355, 1623.
- [40] Gy. Szöllősi, L. Kovács, Zs. Makra, Catal. Sci. Technol. (2015) 5, 697.
- [41] Gy. Szöllősi, M. Bartók, Chirality (2001) 13, 614.
- [42] Gy. Szöllősi, G. London, L. Balásipri, Cs. Somlai, M. Bartók, Chirality (2003) 15, S90.
- [43] Gy. Szöllősi, M. Fekete, A. A. Gurka, M. Bartók, Catal. Lett. (2014) 144, 478.
- [44] Gy. Szöllősi, A. Csámpai, Cs. Somlai, M. Fekete, M. Bartók, J. Mol. Catal. A: Chem. (2014) 382, 86.
- [45] M. Bartók, Curr. Org. Chem. (2006) 10, 1533.
- [46] M. Bartók, Chem. Rev. (2010) 110, 1663.
- [47] Gy. Szöllősi, Magyar Kém. Foly. (2007) 113, 145.
- [48] Gy. Szöllősi, Magyar Kém. Foly. (2014) 120, 77.

#### ÖSSZEFOGLALÁS

#### Szóllősi György–Bartók Mihály: Enantioszelektív hidrogénezések módosított fémkatalizátorokon

Röviden áttekintettük a Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékén és az ott működő akadémiai kutatócsoportban végzett heterogén katalitikus enantioszelektív hidrogénezések területén elért lényegesebb eredményeket az ezredfordulótól napjainkig. Aktívált ketonok és telítetlen karbonsavak hidrogénezéseit vizsgáltuk cinkona alkaloidokkal királsan módosított hordozós Pt- és Pd-katalizátorokon. Alapos tanulmányok vezettek a katalizátorok alkalmazási területének bővítéshez, a reakciók mechanizmusának és a kiértékelő enantioszelektivitások eléréséhez, új típusú katalizátorok előállításához és alkalmazásához, valamint új, modern, környezetkímélő és fenntartható, a finomvegyszerek szintézisében használható eljárások fejlesztéséhez.



#### Konzolidációs terv készült az MTA TTK működésének kiigazítására

Lovász László, a Magyar Tudományos Akadémia elnöke 2015. november 25-én, az MTA Természettudományi Kutatóközpontjában (MTA TTK) megrendezett kutatói fórumon jelentette be, hogy szakmai és pénzügyi vizsgálatot indít az MTA TTK-ban. A pénzügyi átvilágítást az IFUA Horváth & Partners Kft. végezte.

Az MTA TTK konszolidációs terve a szakmai és pénzügyi jelentés megállapításaira támaszkodik. A konszolidációs terv szerint a megállapított fedezethiányt a kutatóközpont vezetősége három év alatt szünteti meg. ([mta.hu](http://mta.hu))

RF